# インドリンスピロアミナール骨格を有する Neoxaline の全合成

北里大院感染制御[1]、北里大生命研[2]、北里大薬[3]　○井手口哲也[1]、山田 健[1,2]
白畑辰弥[3]、廣瀬友靖[1,2]、菅原章公[1,2]、小林義典[3]、大村 智[2]、砂塚敏明[1,2]

Neoxaline (**1**) (Fig. 1)は、真菌 *Aspergillus japonicus* Fg-551 の培養液より単離されたインドールアルカロイドであり[1)]、細胞周期阻害活性を示す。Neoxaline (**1**)は類例のないインドリンスピロアミナール骨格、橋頭位 4 級炭素上に存在するかさ高いリバースプレニル基と *E*-デヒドロヒスチジンを併せ持ち、その絶対立体構造は未決定である。また、インドリンスピロアミナール骨格を有する天然物の全合成の報告はなく、本骨格が生物活性に与える影響も解明されていない。今回我々は **1** の全合成と絶対立体構造の決定を目的に、リバースプレニル基の立体選択的導入、インドリンスピロアミナール骨格と *E*-デヒドロヒスチジン部の構築を鍵とした **1** の全合成研究に着手し、**1** の初の不斉全合成を達成し、その絶対立体構造を Fig. 1 に示すように決定したので報告する。

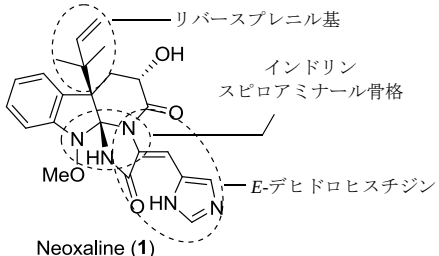
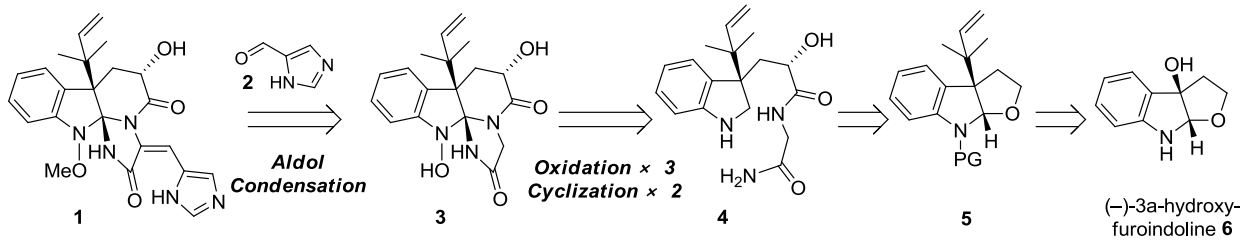


Fig. 1

## 1. 逆合成解析

Neoxaline (**1**)はインドリンスピロアミナール **3** とアルデヒド **2** のアルドール縮合で合成できると考えた (Scheme 1)。インドリンスピロアミナール骨格はインドリン **4** から、三回の酸化と二回の環化 (ヒドロキシアミンへの酸化、ニトロンへの酸化、6 員環化、環状ニトロンへの酸化、5 員環化)を経て構築できると期待した。インドリン **4** はフロインドリン **5** から導き、リバースプレニル基は光学活性 3a-ヒドロキシフロインドリン **6** の不斉を利用することで立体選択的に導入できると予想した。

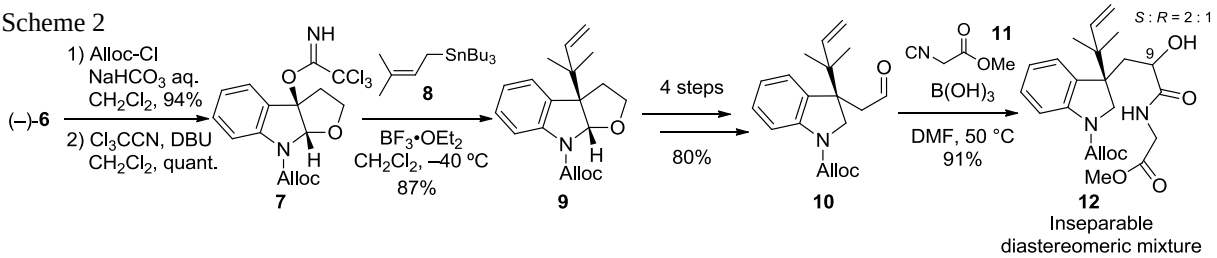
Scheme 1




## 2. 立体選択的なリバースプレニル基の導入

既に我々はトリプトフォールに対し香月シャープレスエポキシ化の条件を適用することで光学活性な **6** の合成法を報告している[2)]。今回は(–)-**6** (>99% *ee*)を用いて **1** の全合成に着手した。まず、(–)-**6** の二級アミンを Alloc で保護した後、水酸基をトリクロロアセトイミデートへ変換することで **7** を合成した (Scheme 2)。得られた **7** に $BF_3$•$OEt_2$ 存在下、プレニルトリブチルすず **8** を反応させたところ、立体選択的にリバースプレニル基が導入されたフロインドリン体 **9** が高収率で得られた。続いて **9** を 4 工程でアルデヒド **10** へ変換した後、ホウ酸存在下、イソシアニド **11** を作用させ、α-ヒドロキシアミド **12** をジアステレオ混合物 (9*S* : 9*R* = 2 : 1)として得た。

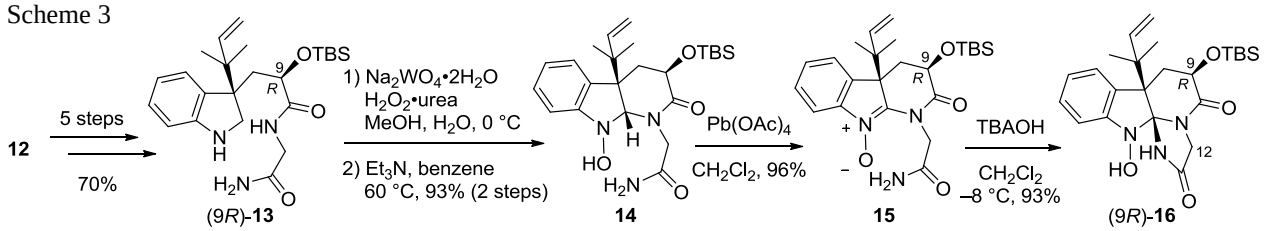
Scheme 2



3. インドリンスピロアミナール骨格の構築

合成した **12** を種々官能基変換して得たインドリン(9*R*)-**13** を用いてインドリンスピロアミナール骨格の構築を検討した (Scheme 3)。即ち(9*R*)-**13** をタングステン酸ナトリウムを用いてニトロンへ酸化した後、塩基で処理することで環化体 **14** を得た。次に、**14** を $Pb(OAc)_4$ を用いて環状ニトロン **15** へ酸化し、TBAOH で処理することにより、インドリンスピロアミナール(9*R*)-**16** を単一のジアステレオマーとして高収率で得た。また、9 位ジアステレオマーである(9*S*)-**13** からのインドリンスピロアミナール骨格構築も検討したが、(9*S*)-**16** は得られなかった。

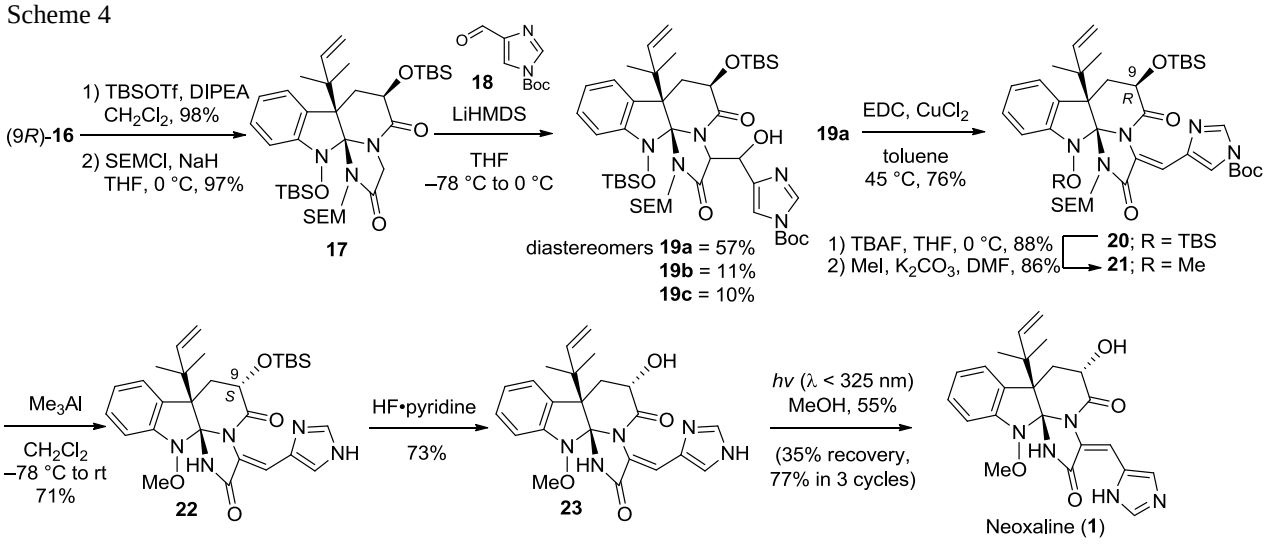
Scheme 3




4. デヒドロヒスチジン部分の構築及び Neoxaline (**1**)の合成

インドリンスピロアミナール(9*R*)-**16** に対して、アルドール反応によるイミダゾールユニットの導入を検討したが、12 位の脱プロトン化によるエノラート形成が困難だった。そこで **16** の水酸基、及びアミドを保護することとした。検討の結果、水酸基は TBS 基、アミドは SEM 基で保護することができ、得られた **17** とアルデヒド **18** とのアルドール反応により、三種のジアステレオマー**19a-c** が得られた (Scheme 4)。主生成物である **19a** を EDC と $CuCl_2$ を用いて脱水したところ、*Z*-デヒドロヒスチジンを有する **20** が選択的に得られた。次に **20** の *N*-ヒドロキシドの TBS 基を選択的に除去し、生じた水酸基をメチルエーテル化して *N*-メトキシインドリン **21** を得た。続く **21** の SEM 基と Boc 基の除去は $Me_3Al$ を用いることで 9 位のエピメリ化を伴って達成された。得られた **22** の水酸基を HF•ピリジンを用いて脱保護して、Neoxaline (**1**)の *Z*-幾何異性体である **23** を合成した。最後に、**23** に対して MeOH 中で光照射 ($\lambda < 325$ nm)を行ったところ共役二重結合の異性化反応が進行し、**1** の初の全合成を達成した。合成した **1** の各種 NMR スペクトル、及び比旋光度は天然物と完全に一致した。

Scheme 4




5. 参考文献


1) (a) Hirano, A.; Iwai, Y.; Masuma, R.; Tei, K.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 781. (b) Konda, Y.; Onda, M.; Hirano, A.; Ōmura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2987.

2) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ōmura, S.; Smith, A. B., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122.